

PATENTE DE INVENCION

SC 4018/4163.

410370

Int. Cl.: C07D/A61K



F.C. 26-2-75

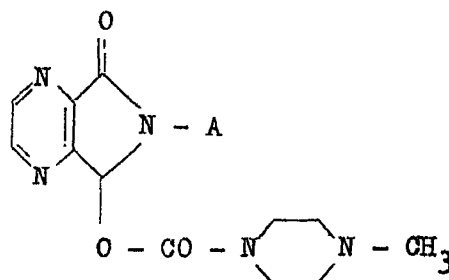
## Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE LA  
PIRROLO [3,4-b] PIRAZINA.

Solicitante: RHONE-POULENC S.A., entidad francesa, residente en  
22 Avenue Montaigne, Paris 8ème, Francia.

La presente invención se refiere a un procedimien  
to para la obtención de nuevos derivados de la pirrolo [3,4-b]  
pirazina de fórmula general:



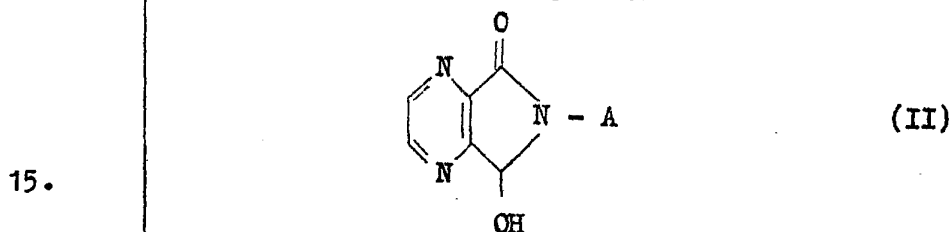
410370



de sus sales de adición con los ácidos, y a las composiciones medicinales que les contienen.

5. En la fórmula general (I), A representa un radical fenilo, piridilo, piridazinilo o quinolil-2, -3 ó -4, estos radicales están eventualmente sustituidos por uno o varios átomos o radicales, idénticos o diferentes, elegidos de entre los átomos de halógeno, los radicales alquilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, alquiloilos cuya parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, ciano y nitro.

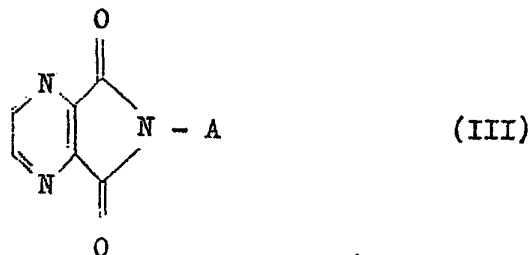
10. Según la invención, los productos de fórmula general (I) en la que A se define como precedentemente pueden prepararse por acción de la clorocarbonil-1 metil-4 piperazina sobre una sal alcalina, eventualmente preparada in situ, de un derivado de la pirrolo [3,4-b] pirazina de fórmula general:



en la que A se define como precedentemente.

Generalmente, la reacción se efectúa en un disolvente orgánico anhidro, tal como la dimetilformamida, a una temperatura inferior a 50°C.

20. El derivado de la pirrolo [3,4-b] pirazina de fórmula general (II) puede obtenerse por reducción parcial de una imida de fórmula general:





en la que A se define como precedentemente.

Generalmente la reducción se efectúa por medio de un borohidruro alcalino en solución hidroorgánica.

5. La imida de fórmula general (III) puede prepararse por ciclación de un derivado del ácido pirazinodicarboxílico-2,3 de fórmula general:



en la que A se define como precedentemente.

10. Generalmente, la reacción se efectúa por calentamiento al reflujo en cloruro de tionilo.

El derivado del ácido pirazinodicarboxílico-2,3, de fórmula general (IV) puede obtenerse por acción de una amina de fórmula general:



15. en la que A se define como precedentemente, sobre el anhídrido del ácido pirazinodicarboxílico-2,3.

Generalmente la reacción se efectúa por calentamiento en un disolvente orgánico tal como el acetonitrilo.

20. El anhídrido del ácido pirazinodicarboxílico-2,3 puede prepararse según el método descrito por S. Gabriel y A. Sonn, Chem. Ber., 40, 4850 (1907).

25. Los nuevos productos de fórmula general (I) pueden purificarse eventualmente por métodos físicos (tales como destilación, cristalización, cromatografía) o químicos (tales como formación de sales, cristalización de éstas y a continuación descomposición en medio alcalino; en estas operaciones, la naturaleza del anión de la sal es indiferente, siendo la

410370



única condición la de que la sal este bien definida y que sea fácilmente cristalizable).

5. Cuando los significados de A y n lo permitan, los nuevos productos según la invención pueden transformarse en sales de adición con los ácidos.

10. Las sales de adición pueden obtenerse por acción de los nuevos compuestos sobre ácidos en disolventes apropiados; como disolventes orgánicos se utilizan por ejemplo alcoholes, éteres, cetonas o disolventes clorados; la sal formada precipita tras concentración eventual de su solución y se separa por filtración o decantación.

15. Los nuevos productos según la invención así como sus sales de adición presentan propiedades farmacológicas interesantes. Se han mostrado particularmente activos como tranquilizantes y anticonvulsivos.

En el caso de animales (ratones), se han mostrado activos a dosis comprendidas entre 10 y 100 mg/kg p.o. en particular en los ensayos siguientes:

20. - batalla eléctrica según una técnica próxima a la de Tedeschi y coll. [*J. Pharmacol.*, 125, 28 (1959)]  
- convulsión al pentetrazol según una técnica próxima a la de Everett y Richards [*J. Pharmacol.*, 81, 402 (1944)]  
- electrochoc supramaximal según la técnica de Swinyard y coll. [*J. Pharmacol.*, 106, 319 (1952)]

25. y actividad locomotriz según la técnica de Courvoisier [*Congrès des Médecins Aliénistes et Neurologistes - Tours - (8/13 Juin 1959)*] y Julou (*Bull. Soc. Pharm. Lille n° 2, Enero 1967 p. 7*).

30. Para el empleo médico se hace uso de los nuevos compuestos bien en estado de bases, bien en estado de sales de



adición farmacéuticamente aceptables, es decir no tóxicas a las dosis de utilización.

5. Como ejemplos de sales de adición farmacéuticamente aceptables pueden citarse sales de ácidos minerales (tales como los clorhidratos, sulfatos, nitratos, fosfatos) u orgánicos (tales como los acetatos, propionatos, succinatos, benzoatos, fumaratos, maleatos, tartratos, teofilina-acetatos, salicilatos, fenolftalinas, metilen bis-beta-oxinaftoatos) o derivados de sustitución de estos ácidos.
10. Los ejemplos siguientes, dados a título no limitativo, muestran como la invención puede ponerse en práctica.
- EJEMPLO 1
15. A una suspensión de 2,4 g de hidruro de sodio (revestido al 50 % en aceite mineral) en 60 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida anhidra, se añade una solución de 12 g de (cloro-5 piridil-2)-6 hidroxil-5 oxo-7 dihidro-5,6 pirrolo [3,4-b] pirazina en 360 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida anhidra, manteniendo la temperatura en las proximidades de -10°C. Cuando ha terminado el desprendimiento gaseoso, se añade una solución de 8,1 g de
20. clorocarbonil-1 metil-4 piperazina en 20 cm<sup>3</sup> de dimetilformamida anhidra, manteniendo la temperatura en las proximidades de -10°C. Se agita aún durante 3 horas dejando la mezcla reaccional que se recaliente progresivamente hasta una temperatura próxima a 20°C y a continuación se la vierte en 1540 cm<sup>3</sup> de
25. agua helada. El producto que cristaliza se separa por filtración, se lava con 150 cm<sup>3</sup> de agua y a continuación con 100 cm<sup>3</sup> de óxido de isopropilo. Tras secado, se obtienen 13,5 g de un producto que funde a 140°C que se disuelve en 600 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo. La solución obtenida se filtra sobre 250 g de
30. gel de sílice contenidos en una columna de 4,2 cm de diámetro.



- Se eluye a continuación con 3200 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo y a continuación con 400 cm<sup>3</sup> de una mezcla de acetato de etilo-metanol (19-1 en volúmenes). Todos estos eluatos se desprecian.
- Se eluye a continuación con 800 cm<sup>3</sup> de una mezcla acetato de etilo-metanol (9-1 en volúmenes) y a continuación con 800 cm<sup>3</sup> de una mezcla acetato de etilo-metanol (4-1 en volúmenes).
5. Estos eluatos se reúnen y se concentran a sequedad bajo presión reducida. Se obtienen de este modo 11,8 g de un producto que funde a 170°C. Por recristalización en 190 cm<sup>3</sup> de una mezcla acetonitrilo-óxido de isopropilo (1-1 en volúmenes) se obtienen 8,3 g de (cloro-5 piridil-2)-6 (metil-4 piperazinil-1) carboniloxi-5 oxo-7 dihidro-5,6 pirrol [3,4-b] pirazina que funde a 178°C.
10. La (cloro-5 piridil-2)-6 hidroxil-5 oxo-7 dihidro-5,6 pirrolo [3,4-b] pirazina puede prepararse añadiendo, bajo viva agitación y manteniendo la temperatura en las proximidades de 13°C, 1,85 g de borohidruro de potasio a una suspensión de 12 g de (cloro-5 piridil-2)-6 dioxi-5,7 dihidro-5,6 pirrolo [3,4-b] pirazina en 120 cm<sup>3</sup> de una mezcla dioxano-agua (19-1 en volúmenes).
15. Tras 6 minutos de agitación, la mezcla reaccional se vierte en 600 cm<sup>3</sup> de agua y a continuación se neutraliza con 6 cm<sup>3</sup> de ácido acético. El producto que cristaliza se separa por filtración y a continuación se lava con 30 cm<sup>3</sup> de agua. Tras secado, se obtienen 8,5 g de un producto que funde a 245°C que se suspende en 80 cm<sup>3</sup> de cloroformo. Tras ½ hora de agitación a una temperatura próxima a 20°C, el producto insoluble se separa por filtración y a continuación se lava con 30 cm<sup>3</sup> de cloroformo. Tras secado, se obtienen 7,7 g de (cloro-5 piridil-2)-6 hidroxil-5 oxo-7 dihidro-5,6 pirrolo [3,4-b] pirazina que funde a 242°C.
20. 30.

410370



- La (cloro-5 piridil-2)-6 dioxo-5,7 dihidro-5,6 pirrolo /3,4-b/ pirazina puede prepararse calentando progresivamente hasta reflujo una suspensión de 100 g de ácido (cloro-5 piridil-2) carbamoil-3 pirazina-carboxílico-2 en 500 cm<sup>3</sup> de cloruro de tionilo. Cuando el desprendimiento gaseoso ha terminado, la solución obtenida se evapora a sequedad bajo presión reducida.
5. El residuo obtenido se trata con 250 cm<sup>3</sup> de éter y el producto insoluble se separa por filtración.
10. Tras secado, se obtienen 91 g de un producto que funde a 236°C que se suspende en 910 cm<sup>3</sup> de agua y 3.800 cm<sup>3</sup> de cloroformo. Tras una hora de agitación a una temperatura próxima a 20°C, se separa un ligero insoluble por filtración. La capa orgánica se decanta, se seca sobre sulfato sódico y a continuación se concentra a sequedad bajo presión reducida. Se obtienen así 72 g de (cloro-5 piridil-2)-6 dioxo-5,6 pirrolo /3,4-b/ pirazina que funde a 237°C.
15. El ácido (cloro-5 piridil-2) carbamoil-3 pirazino-carboxílico-2 puede prepararse calentando a reflujo durante una hora y media una suspensión de 100 g de amino-2 cloro-5 piridina y de 58,5 g de anhídrido del ácido pirazina dicarboxílico-2,3 en 1.170 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo. Tras refrigeración, el producto insoluble se separa por filtración y a continuación se lava con 350 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo. Tras secado, se obtienen
20. 164 g de un producto que funde a 165°C que se suspende en 350 cm<sup>3</sup> de agua. Esta suspensión se acidifica a pH 1 por adición de 330 cm<sup>3</sup> de ácido clorhídrico normal y el producto insoluble se separa por filtración y a continuación se lava con 75 cm<sup>3</sup> de agua. Tras secado, se obtienen 100,9 g de ácido (cloro-5
25. piridil-2) carbamoil-3 pirazinocarboxílico-2 que funde a 222°C.
- 30.

410370



El anhídrido del ácido pirazinodicarboxílico-2,3 puede prepararse según el método descrito por S. GABRIEL y A. SONN, Chem., 40, 4850 (1907).

5. La amino-2 cloro-5 piridina puede prepararse según el método descrito por F. FRIEDRICH y coll., Pharmazie, 19 (10), 677 (1964).

EJEMPLO 2

10. Operando como en el ejemplo 1, a partir de 2,2 g de hidroxil-5 (nitro-3 fenil)-6 oxo-7 dihidro-5,6 pirrolo  $\overline{3,4-b}$  pirazina y de 1,45 g de clorocarbonil-1 metil-4 piperazina, se obtienen 2 g de (metil-4 piperazinil-1) carboniloxi-5 (nitro-3 fenil)-6 oxo-7 dihidro-5,6 pirrolo  $\overline{3,4-b}$  pirazina, que funde a 182°C tras recristalización en acetato de etilo.

15. La hidroxil-5 (nitro-3 fenil)-6 oxo-7 dihidro-5,6 pirrolo  $\overline{3,4-b}$  pirazina que funde a 264°C puede prepararse por acción del borohidruro de potasio sobre la (nitro-3 fenil)-6 dioxo-5,7 dihidro-5,6 pirrolo  $\overline{3,4-b}$  pirazina en una mezcla dioxano-agua (95-5 en volúmenes).

20. La (nitro-3 fenil)-6 dioxo-5,7 dihidro-5,6 pirrolo  $\overline{3,4-b}$  pirazina que funde a 280°C puede prepararse por acción del cloruro de tionilo en exceso sobre el ácido (nitro-3 fenil) carbamoil-3 pirazinocarboxílico-2.

25. El ácido (nitro-3 fenil) carbamoil-3 pirazinocarboxílico-2, que funde a 215°C, puede prepararse por acción de la nitro-3 anilina sobre el anhídrido del ácido pirazinodicarboxílico-2,3 en acetonitrilo a reflujo.

Operando de la misma manera, se obtienen los productos siguientes:

30. - (metil-4 piperazinil-1) carboniloxi-5 (metil-6 piridazinil-3)-6 oxo-7 dihidro-5,6 pirrolo  $\overline{3,4-b}$  pirazina que funde a



410370

233°C

-(cloro-7 quinolil-2)-6 (metil-4 piperazinil-1) carboniloxi-5 oxo-7 dihidro-5,6 pirrolo [3,4-b] pirazina que funde a 247-248°C.

5.

NOTA

=====

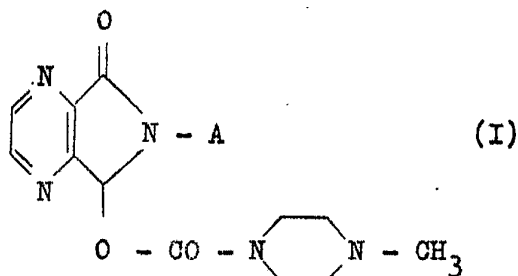
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Francia con el nº 72.00505 de 7 de enero de 1972, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE LA PIRROLO [3,4-b] PIRAZINA; caracterizándose por lo siguiente:

10.

15.

20.

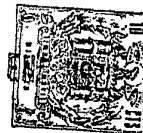
1.- Procedimiento para la obtención de derivados de la pirrolo [3,4-b] pirazina de fórmula general:



en la que A representa un radical fenilo, piridilo, piridazino o quinolil-2, -3 ó -4, estando eventualmente estos radicales sustituidos por uno o varios átomos o radicales, idénticos o diferentes, elegidos de entre los átomos de halógeno,

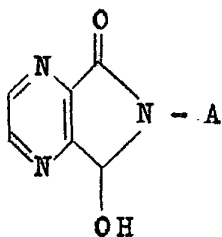
25.

*mg*



410370

los radicales alquilos que contienen de 1 a 4 átomos de carbono, alquiloilos cuya parte alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, ciano y nitro, así como sus sales de adición con los ácidos, caracterizado porque se hace reaccionar la cloro-carbonil-1 metil-4 piperazina sobre una sal alcalina, eventualmente preparada in situ, de un derivado de la pirrolo [3,4-b] pirazina de fórmula general:



en la que A se define como precedentemente, a continuación eventualmente se transforma el producto obtenido en una sal de adición con un ácido.

2.- Procedimiento para la obtención de derivados de la pirrolo [3,4-b] pirazina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 10 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,  
- 5 ENE. 1973  
RHONE-POULENC S.A.

L. GOMEZ ACEBO Y LOBET  
P. p. Firmado: L. GOMEZ ACEBO

mg